Sonderabdruck aus der „Medizinischen Klinik“ 1905 Nr. 15.

Abdruck von Artikeln dieses Blattes verboten,
Referate mit unverkürzter Quellenangabe gestattet.

Aus der Abteilung für Krebsforschung an der I. medizinischen Universitätsklinik in Berlin.

Ueber die Ursachen der Malignität der Krebsgeschwülste

von

Priv.-Doz. Dr. **Ferdinand Blumenthal.**

Die morphologische Erforschung der Krebskrankheit hat uns in ausgezeichneter Weise über die anatomische Entwicklung, über den histologischen Bau der Krebsgeschwülste aufgeklärt; sie hat uns gezeigt, daß vom Epithel respektive Endothel Wucherungen ausgehen und sie hat aus der Uebereinstimmung des histologischen Bildes eine nahe Verwandtschaft der Krebszelle mit den entsprechenden Epithelzellen festgestellt. Diese Tatsachen, so bedeutungsvoll sie für die Kenntnis der Krebskrankheit sind, erschöpfen aber nicht das Wesen derselben, an dem für den Kliniker der maligne Verlauf insbesondere der Erklärung noch harrt. Für den Kliniker ist, wie von Leyden in der letzten Sitzung der Medizinischen Gesellschaft ausgeführt hat, der Krebs eine maligne Neubildung, die in verhältnismäßig kurzer Zeit einen blühenden Organismus zerstört; und diese Malignität steht für jeden Arzt so sehr im Vordergrund der Betrachtung, wenn er die Frage vom Wesen der Krebskrankheit durchdenkt, daß er mit Recht zuerst eine Erklärung hierfür beansprucht — hier aber versagt die histologische Forschung. Sie vermag es nicht zu erklären, warum die Epithelzelle plötzlich zu schrankenlosem Wachstum gelangt, warum sie Metastasen bildet, warum sie Kachexie und den Tod hervorruft.

In neuerer Zeit erst hat sich die chemisch-biologische Forschung mit diesen Fragen beschäftigt und sie hat versucht, diese Antwort zu geben, indem sie die Frage der Zusammensetzung der Krebsgeschwülste und die Frage der Krebskachexie, das heißt der Malignität des Krebses, in Bearbeitung gezogen hat.

Begreiflicher würde uns ja die Malignität des Krebses, wenn wir Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung,

in den biologischen Eigenschaften des Krebsgewebes gegenüber anderem Gewebe konstatieren könnten; allerdings würden solche Befunde dagegen sprechen, daß es sich beim Krebs um eine einfache Wucherung normaler Epithelzellen handelt.

Ergibt nun die chemische Zusammensetzung der Krebsgeschwülste Unterschiede gegenüber anderen Geweben?

H. Wolff[1]) hat im Institut für Krebsforschung an der I. medizinischen Klinik die Preßsäfte des Krebstumoren, das heißt die Säfte, die er durch Auspressen der Krebsgeschwülste mit der Buchnerschen Presse erhalten hat, verglichen mit der Zusammensetzung der Preßsäfte normaler Gewebe (Organe). Es fand sich konstant eine Vermehrung des Albumins und Verminderung des Globulins in den Krebsgeschwülsten. Die Krebsgeschwülste zeigen also eine quantitative Verschiebung der einzelnen Eiweißkörper unter einander gegenüber den übrigen Geweben.

Auch die Aszitesflüssigkeit von Krebskranken enthielt in allen 26 darauf untersuchten Fällen in Uebereinstimmung mit einer Angabe von Joachim stets mehr Albumin als andere Aszitesflüssigkeiten, eine auch für die Diagnostik wichtige Tatsache, da die Vermehrung des Albumins für den Krebs etwas durchaus konstantes ist. Dreimal konnte H. Wolff im Aszites Krebskranker einen eigentümlichen Eiweißkörper auffinden, der in 0,5% Salzlösung erst bei 97—98° koagulierte und bei 100° noch nicht ganz gefällt war. Bei der Hydrolyse lieferte er 35,6% Glutaminsäure. Niemals fand sich dieser Eiweißkörper im Aszites nicht Krebskranker.

Auch folgende Versuche, die zwar nicht am Krebs, aber auch an einer malignen Geschwulst, am Sarkom angestellt sind, zeigen, wie ebenfalls Wolff[2]) im Institut für Krebsforschung gefunden hat, daß das Melanin in einem Melanosarkom der Leber, das vom Auge ausging, ganz anders zusammengesetzt war, als die sonst bekannten und im Organismus vorgebildeten Melanine. So lieferte das Sarkommelanin bei der Kalischmelze kein Skatol, dagegen war nach Ansäuerung Blausäure leicht abspaltbar; während andere Melanine Skatol und keine Blausäure lieferten. Ferner ließ sich ein Kondensationsprodukt des Azetons, das Xyliton, daraus gewinnen, ferner zeigten sich im Chromgehalt und noch in einigen anderen Punkten nicht unerhebliche Abweichungen von andern Melaninen.

Diese Untersuchungen sprechen schon dafür, daß eine chemische Veränderung in den malignen Geschwülsten stattgefunden hat gegenüber normalen Zellen. Das wird noch deutlicher, wenn wir sehen, daß das Krebs-

[1]) H. Wolff, Zeitschr. für Krebsforsch. Bd. 3. 1905.
[2]) H. Wolff, Hofmeisters Beitr. Bd. 4. 1904.

gewebe gewissen verdauenden Fermenten gegenüber sich wesentlich anders verhält, als das normale Organgewebe. So wissen wir, daß alle Gewebe des Organismus leicht vom Pepsin verdaut werden. Das Krebsgewebe wird häufig schwer, häufig garnicht, selten leicht vom Pepsin angegriffen; noch deutlicher ist der Unterschied gegenüber dem Trypsin. Während die Gewebe des Organismus sehr resistent gegenüber dem Trypsin sind, zeigt sich, wie Bergell im Krebsinstitut fand, konstant, daß das Krebsgewebe äußerst leicht vom tryptischen Ferment verdaut wird. Daraus folgt, daß die Gesamtzusammensetzung der Geschwülste eine andere ist als die der anderen Gewebe, sonst müßten sie den verdauenden Fermenten gegenüber sich in gleicher oder ähnlicher Weise verhalten, wie die Gewebe der Organe. Bei der Verdauung mit Pankreatin ergab sich nach Versuchen von P. Bergell, daß die Wirkung im wesentlichen eine proteolytische war, und nur in einzelnen Fällen die Peptidbindung des Leuzins und Tyrosins gespalten wurde; es wurde hierbei nicht das ganze Eiweiss zu allen seinen Aminosäuren abgebaut, sondern der Abbau hörte meist bei den Zwischenstufen auf. Diese Tatsachen zeigen, daß das Eiweiß der malignen Geschwülste gegen die abbauende Hydrolyse des Organismus sich in ganz besonderer Weise verhält.

Ferner zeigte Salkowski[1]), daß jedes Gewebe ein Ferment enthält, das das Eiweiß desselben Gewebes zu spalten vermag (autolytisches Ferment). Jacoby hat nun gefunden, daß dieses Ferment immer nur wirkt auf das Eiweiß seines eigenen Organs, nicht aber auf das Eiweiß fremder Organe. So spaltet das Lungenferment nur Lungeneiweiß, Leberferment nur Lebereiweiß. Petri,[2]) ein Schüler von Friedrich Kraus, hat nun gezeigt, daß auch im Krebsgewebe ein solches Krebseiweiß spaltendes Ferment vorhanden ist und zwar weit reichlicher als in anderen Geweben, und ich habe im Verein mit Wolff[3]) festgestellt, daß dieses Ferment nicht nur einwirkt auf sein eigenes Eiweiß, sondern auch auf das Eiweiß anderer Organe. So haben z. B. Mammakarzinome Lebereiweiß in intensiver Weise zu spalten vermocht. Zu gleichen Ergebnissen ist dann C. Neuberg[4]) in dem chemischen Laboratorium des hiesigen pathologischen Instituts gekommen. Neuberg zeigte, daß in einem Leberkrebs ein Ferment vorhanden war, das im Stande war, Lungeneiweiß zu spalten.

Diese Befunde sind, wie ich glaube, nach zwei Richtungen hin von Wichtigkeit. Erstens geht daraus her-

[1]) E. Salkowski, Festschrift für v. Leyden. Ztschr. f. klin. Med.
[2]) Petri, Hofmeisters Beitr. Bd. 2.
[3]) Blumenthal und Wolff, diese Wochenschr. 1905, 22. Jan.
[4]) C. Neuberg, Berl. klin. Woch. 1905, 30. Jan.

vor, daß das Krebsgewebe ein Ferment enthält, das den anderen Geweben mangelt, und das ist wohl das sicherste Zeichen dafür, daß es sich beim Krebs nicht handeln kann um eine einfache Wucherung von Epithelzellen, sondern daß eine Umwandlung in der Epithelzelle im chemischen Sinne stattgefunden hat, wenn die Epithelzelle zur Krebszelle geworden ist. Dann aber geben uns diese Untersuchungen, wie Wolff und ich in unserer Arbeit, ebenso wie Neuberg ausgeführt haben, einen neuen Einblick in die Frage der Krebskachexie.

Ich habe in einem Aufsatz in der Festschrift für E. Salkowski betont, daß wir allerdings in weitaus den meisten Fällen die Krebskachexie beziehen können auf Schädigung der Funktionen lebenswichtiger Organe durch den Krebs, sobald der Krebs ein solches lebenswichtiges Organ (z. B. Magen, Leber, Pankreas) befallen hat, ferner auf ulzerative bakterielle Prozesse in der Geschwulst mit von dort ausgehenden Infektionen und Intoxikationen. Ich habe ferner ausgeführt, daß die Krebsgeschwulst nicht jedesmal zur Kachexie führen muss, denn es gibt viele nichtulzerierende Mamma- und andere Karzinome, die lange Zeit bestehen, ohne Kachexie zu verursachen. Das ist ja den Aerzten bekannt, und in der Diskussion zu diesem Vortrag im Krebskomitee haben auch v. Leyden, sowie alle Diskussionsredner die Tatsache bestätigt, daß für sich abgeschlossene Karzinome lange bestehen können, ohne zur Kachexie zu führen. Ferner ist betont worden, daß andererseits häufig Krebse ohne wesentliche Metastasenbildung schnell zur Kachexie führen. Wie kommt das?

Ich habe eben gezeigt, daß wir ein Ferment in den Krebszellen gefunden haben, welches das Eiweiß anderer Organe spaltet! Was bedeutet das für die Frage der Krebskachexie?

Dieses eiweißspaltende Ferment kann natürlich nur wirken, wenn es in die Zirkulation gelangt. Es ist nun aber bei derben, abgeschlossenen Tumoren wohl kaum anzunehmen, daß hier, da ja die Fermente intrazellulär sind, also erst entstehen bei dem Zerfall der Zelle selbst, erheblichere Mengen des Fermentes in die Zirkulation geraten. Daher können abgeschlossene, nicht zerfallende Karzinome lange bestehen ohne stärkeren Eiweißzerfall im Organismus. Sobald aber ein Zerfall des Tumors eintritt, so wird in größerer Menge dieses Ferment frei, gerät in die Zirkulation und kann nun seine eiweißspaltende Wirkung hervorbringen. Das muß allmählich zu einer Kachexie führen. Das Vorhandensein eines organeiweißspaltenden Fermentes in den Krebszellen kann uns erklären, warum auch bei solchen Krebsen, die, ohne daß es zu einer sehr großen Ausdehnung der Geschwulst, ohne daß es zu

erheblichen Metastasen kommt, frühzeitig Kachexie eintritt; denn es bedarf ja nur fortwährend der Resorption dieses Ferments, damit Eiweiss in grösserer Menge abgebaut wird.

Die Frage der Malignität der Krebskrankheit scheint mir im wesentlichen durch diese Ergebnisse geklärt zu sein. Die Krebszelle ist ihrem chemischen Bau nach keine gewöhnliche Epithelzelle mehr. Wohl soll nicht geleugnet werden, denn das wäre nicht im Einklang mit den anatomischen Tatsachen, daß die Krebszelle abstammt vom Epithel, aber in dem Epithel muß, wenn es zur Krebszelle wird, sich eine chemische Umwandlung vollziehen, wobei es zugleich zur Bildung ganz neuer heterolytischer Fermente kommt und wodurch das Krebsgewebe, wie auch sein Verhalten z. B. dem Trypsin gegenüber zeigt, sich fundamental von anderm Körpergewebe unterscheidet.

So hat die chemische Bearbeitung der Krebsfrage in den letzten Jahren, wie ich glaube, uns einen tieferen Einblick tun lassen in die Ursachen der Malignität der Krebszellen d. h. in die Ursachen der Krebskachexie. Dieses Ergebnis, das wohl wichtig genug ist und in verhältnismäßig kurzer Zeit erreicht wurde, wäre nicht möglich gewesen, wenn nicht das Krebskomitee durch seine Agitation und Verhandlungen die Anregung zur Bearbeitung der Krebsfragen auch nach dieser Richtung gegeben hätte, und wenn nicht der Staat und Komitee für Krebsforschung durch Bewilligung reichlicher Mittel für die Anschaffung kostspieligster Apparate und Heranziehung geeigneter Arbeitskräfte in jeder Weise das Arbeiten erleichtert hätte.

Gedruckt bei Julius Sittenfeld in Berlin W. 8.